

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1951

9
N°

THÈSE

pour le

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

FAURE Jean-Claude-Robert

Né le 25 Avril 1922

à SAINT-AMAND-MONTROND (Cher)

Présentée et soutenue publiquement le 11 Janvier 1951

DE L'ÉTUDE D'UN NOUVEL ANALEPTIQUE RESPIRATOIRE DE SYNTHÈSE

Son action dans le coma barbiturique

Président : **Monsieur A. LEMAIRE**, Professeur

DE L'ÉTUDE D'UN NOUVEL ANALEPTIQUE
RESPIRATOIRE DE SYNTHÈSE

Son action dans le coma barbiturique



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153323_0078

A MON PÈRE

Le Docteur Jean FAURE

Mon meilleur guide,
Mon meilleur soutien.

A MA MÈRE

En témoignage de mon amour filial.

A MA FEMME

En témoignage de ma profonde affection.

A MES SŒURS

A MES BEAUX-FRÈRES

Au Docteur Jean FACQUET

Au Docteur Jean LEROUX-ROBERT

En témoignage reconnaissant.

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS

A Monsieur le Professeur A. LEMAIRE
Professeur de Pathologie Expérimentale
à la Faculté de Paris

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de
présider cette thèse.

Hommages respectueux.

A MES MAITRES DE L'HOPITAL DE CHARTRES

Monsieur le Docteur A. BRAULT

»	»	P. FOULON
»	»	E. BANCAUD
»	»	M. FREDET
»	»	J. DE FOURMESTRAUX

qui n'ont jamais cessé, durant mon internat à l'Hôpital de Chartres, de me manifester leur sympathie et de me guider de leurs conseils éclairés.

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma respectueuse gratitude.

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE PARIS

(stages hospitaliers)

MM. les Professeurs : BROCC, N. FIESSINGER,
BROUET, LIAN, LELONG, MOLLARET,
GUILLAIN, GOUGEROT.

INTRODUCTION

La physiologie est à la base de la pathologie et de la thérapeutique; les progrès si brillants de ces deux dernières ne sont que l'épanouissement des travaux antérieurs des physiologistes dans leurs laboratoires d'expérimentation.

Le médecin, à tous les instants, fait appel à la physiologie, soit au cours de l'élaboration d'un diagnostic, soit lorsqu'il se livre à des recherches scientifiques sérieuses.

En effet, dans le premier cas pour avoir une compréhension aussi parfaite que possible de tous les symptômes d'une maladie, la première étape essentielle est la connaissance de l'état normal et l'explication physiologique du signe pathologique. On part de l'individu sain pour comprendre le malade.

Dans le second cas lorsqu'il s'agit d'une recherche scientifique tout médecin savant devra avoir un laboratoire de physiologie où il se livrera à une étude analytique expérimentale des plus minutieuses. Au lieu de se confiner à l'étude d'ouvrages et de théories rapidement démodés, il s'attachera à étudier des faits objectifs à l'aide de moyens d'expérimentation de plus en plus perfectionnés.

Ainsi, l'hôpital et les livres ne suffisent pas au médecin soucieux du progrès de la science médicale.

On distingue couramment deux procédés d'investigation en physiologie : l'observation et l'expérience.

Cuvier a dit : « L'observateur écoute la nature, l'expérimentateur l'interroge et la force à se dévoiler ».

Observation et expérience, c'est-à-dire la constatation pure et simple d'un fait et le contrôle de ce fait.

Pour établir des observations d'une manière indiscutable le physiologiste se servira de méthodes rigoureuses d'observation et d'expérimentation. A aucun moment, il ne devra perdre son esprit critique afin d'éviter des généralisations hâtives et dangereuses.

La physiologie, la biologie en particulier, sont en pleine évolution; un procédé, un nouveau moyen d'investigation augmentent notre puissance de recherche et rendent possibles des découvertes jusqu'alors irréalisables.

A l'instar de la physiologie, la pathologie et la thérapeutique demandent au médecin de l'esprit critique c'est-à-dire exigent avant tout l'observation et l'expérience comparative. Par exemple, avant de juger d'un remède sur une maladie il faut observer scrupuleusement l'évolution de celle-ci en l'absence de tout remède pour connaître la marche et la terminaison naturelle de cette maladie. En thérapeutique, il faut s'efforcer de faire la part de la nature et de la médication dans les processus de guérison.

L'expérimentation comparative dans un laboratoire de physiologie est une méthode de choix pour étudier l'action d'un médicament.

Pour faire une bonne observation, le médecin doit non seulement être bon observateur, mais de plus être physiologiste.

Pour interpréter correctement la signification de divers symptômes et ne pas mettre sur le même plan les signes importants et les signes secondaires, il importe d'aborder la séméiologie clinique avec le même état d'esprit que le savant qui observe les phénomènes physiologiques dans son laboratoire.

En résumé que ce soit en physiologie, en pathologie ou en thérapeutique, la méthode est toujours la même, elle est basée sur l'observation et l'expérimentation.



PLAN

Nous nous proposons d'étudier les propriétés pharmacologiques et une des principales applications thérapeutiques d'un nouvel analeptique respiratoire de synthèse : le 1.064 MM.

Dans un premier chapitre, nous ferons une étude générale des analeptiques respiratoires et du centre respiratoire.

Ensuite, après avoir envisagé la physiopathologie, le pronostic et le traitement des comas barbituriques, nous étudierons l'action des analeptiques respiratoires centraux au cours de ce traitement.

Dans un deuxième chapitre, nous exposerons les principales propriétés pharmacodynamiques du 1.064 MM et son action dans le traitement de l'intoxication aiguë par les dérivés barbituriques.

ETUDE GÉNÉRALE DES ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES ET DU CENTRE RESPIRATOIRE

I. — CENTRE RESPIRATOIRE

Moyens d'étude

A partir de 1936 des techniques très précises d'électrophysiologie furent appliquées à l'étude du système nerveux de commande de la respiration; elles ont modifié considérablement nos conceptions anciennes sur le centre respiratoire et changé complètement la signification que l'on donne en physiologie au mot de « centre ».

Un centre n'est pas forcément une région strictement limitée au point de vue anatomique. Il est constitué par des neurones dont le groupement est nécessaire à l'accomplissement de certaines fonctions. C'est une unité fonctionnelle et non une unité anatomique.

Le centre respiratoire n'est pas un point strictement limité, c'est une partie assez étendue du nevraxe groupant des neurones dont l'ensemble est nécessaire à la commande normale de la respiration.

Le mécanisme nerveux responsable de la rythmicité des mouvements respiratoires est constitué essentiellement par :

- un centre bulbaire;
- un appareil inhibiteur vagal en rapport avec les terminaisons sensitives du pneumogastrique;
- et un centre pneumotaxique protubérantiel.

Le centre bulbaire

Il est situé dans la substance réticulée bulbaire entre le niveau d'émergence de la VIII^e paire et l'olive bulbaire, sur une distance extrêmement circonscrite.

On a individualisé dans ce centre :

- un centre inspiratoire plus antérieur et plus ventral;
- un centre expiratoire plus postérieur et plus dorsal.

Les connexions qui existent entre ces centres et les muscles respiratoires sont paires, il existe deux centres respiratoires, l'un à droite, l'autre à gauche, réunis par des connexions.

On peut après section longitudinale du bulbe et en excitant séparément les deux côtés, provoquer des mouvements dissymétriques du thorax. Cela ne se produit pas à l'état normal parce qu'il existe des connexions entre ces deux moitiés.

Dans les conditions normales le centre inspiratoire est nettement dominant sur le centre expiratoire de sorte que si le centre respiratoire bulbaire dans son ensemble est isolé du reste du névraxe la respiration rythmique est impossible, il y a simplement inspiration forcée persistante : c'est ce qu'on appelle l'apnée, respiration comparable à celle d'un poisson tiré de l'eau qui a soif d'air, ouvre la bouche sans aboutir à aucune alternance de mouvements.

Le centre respiratoire bulbaire à lui seul ne peut assurer la rythmicité des mouvements respiratoires.

Pour que l'alternance se produise entre l'inspiration et l'expiration et que les muscles ne restent pas bloqués en position d'inspiration forcée, il faut qu'intervienne soit l'appareil inhibiteur vagal, soit le centre pneumotoxique.

L'appareil inhibiteur vagal

La distension des poumons tend à provoquer une expiration, c'est-à-dire que si on provoque une inspiration forcée on évoque une réponse expiratoire.

L'inspiration appelle l'expiration; c'est le réflexe de Breuer-Hering. Les récepteurs sensibles intervenant dans ce réflexe sont reliés aux branches intrapulmonaires du pneumogastrique.

Ce sont uniquement ceux-ci qui sont à l'origine des réponses réflexes dans la respiration normale, c'est-à-dire, qui sont excités lors-

que la distension du poumon a atteint une certaine valeur, provoquant ainsi l'expiration.

Un deuxième type de récepteurs sensibles n'intervient pas dans la respiration normale, ceux-ci sont seulement excités par une distension excessive des poumons.

Enfin un troisième type de récepteurs sensibles est excité par le collapsus du poumon.

Le rôle de l'appareil inhibiteur vagal mis en évidence par Brever et Hening aboutit à la notion de l'auto-régulation des mouvements respiratoires.

Cette notion exprime que le développement de l'acte respiratoire lui-même coordonne les phases successives de son accomplissement.

L'action du contrôle vagal s'exerce sur 3 éléments :

— l'amplitude pour la limiter;

— la fréquence pour l'augmenter;

— la capacité moyenne des poumons pour tendre à la maintenir constante.

Le centre pneumotaxique protubérantiel

C'est le troisième mécanisme qui intervient pour assurer la rythmicité des mouvements respiratoires.

Si, en effet, on sectionne les deux pneumogastriques les mouvements respiratoires sont ralentis mais non supprimés.

Si, par contre, on fait à la fois une section des deux pneumogastriques et une section entre le bulbe et la protubérance de manière à exclure le système inhibiteur vagal et le centre pneumotaxique bulboprotubérantiel, la respiration s'arrête.

Le fonctionnement respiratoire rythmique n'est donc pas dû à une propriété des neurones respiratoires considérés individuellement, mais à leur organisation. Il est sous la dépendance d'au moins trois appareils nerveux : centre bulbaire, appareil inhibiteur vagal et centre pneumotoxique protuberantiel.

Rôle relatif du système inhibiteur et du centre pneumotoxique protuberantiel

Dans l'eupnée c'est l'appareil inhibiteur vagal qui est l'élément le plus important pour maintenir la rythmicité respiratoire.

Dans la polypnée thermique c'est le centre pneumotoxique qui

joue le rôle le plus important agissant vraisemblablement sous le contrôle régulateur hypothalamique.

Schématiquement on peut dire que :

Le centre respiratoire, qui a une action prédominante, commence par inhiber le centre expiratoire, puis excite de façon progressivement croissante le centre pneumotaxique.

Le centre pneumotaxique étant excité de façon suffisante provoque : excitation du centre expiratoire;

inhibition du centre inspiratoire.

Nous verrons plus loin que la physiologie du centre respiratoire bulbaire est la clef du traitement moderne de l'intoxication par les dérivés barbituriques.

■
* *

II. — ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

« Analeptique » vient d'*ἀναλεπ* qui signifie soulagement, restauration, réfection, renforcement.

Autrefois, on appliquait le terme d'analeptique aux toniques généraux et aux fortifiants.

A l'heure actuelle, il s'applique surtout aux stimulants du système nerveux et aux toniques de l'appareil cardio-vasculaire et respiratoire.

Les principaux analeptiques employés jusqu'ici sont les suivants :

- Camphre.
- Hexetone.
- Cardiazol.
- Coramine.
- Lobéline.
- Cycliton.

Nous citerons aussi le gaz carbonique qui est un excellent analeptique quand il est employé sous forme de carbogène.

Très souvent les analeptiques respiratoires centraux agissent à dose convulsivantes; leur action ne se borne pas au centre respiratoire bulbaire, mais se fait sentir également sur les autres centres bulbaires : les centres vasomoteurs, le centre des nerfs pneumogastriques, etc... Ces corps qui excitent les centres bulbaires doivent logiquement avoir une action antagoniste de celle des narcotiques qui eux dépriment les centres vitaux.

Il est curieux de constater qu'il existe pourtant de grandes ana-

logies pharmacodynamiques entre les analeptiques centraux et les anesthésiques généraux.

D'un côté les anesthésiques généraux à une dose déterminée provoquent une excitation des centres nerveux qu'on observe fréquemment au cours de la première phase de la narcose chirurgicale (phase d'excitation centrale). Par ailleurs, les analeptiques centraux administrés à très fortes doses peuvent occasionner des effets narcotiques.

Mais, contrairement aux anesthésiques généraux ou narcotiques, la dose thérapeutique c'est-à-dire excitante des centres cérébraux est pour les analeptiques très éloignée de la dose toxique c'est-à-dire narcotique.

Les analogies au point de vue de la composition chimique chez ces analeptiques (sauf camphre, hexétone) sont par contre inexistantes.

Guggenheim met l'accent sur les similitudes de leurs propriétés physicochimiques; tous ces corps sont solubles dans l'eau et les lipoides.

Dans l'organisme leur absorption, leur diffusion, leur destruction et leur élimination se font très rapidement ce qui expliquerait leur mode d'action rapide et leur inocuité.

Etudions brièvement et successivement les principales propriétés physiologiques du camphre, de l'hexétone, du cardiazol et de la coramine; nous étudierons plus longuement dans la deuxième partie de cette étude, les propriétés du 1.064 MM, nouvel analeptique de synthèse.

Le camphre : On le trouve dans l'essence de bois de camphrier du Japon (camphre dextrogyre), mais on le prépare aussi par synthèse à partir de l'essence de térébentine (camphre racémique).

Etudions brièvement son action sur le système nerveux central.

Sur l'écorce et les centres à dose croissante, il exerce les effets suivants : stimulation, excitation, convulsions puis paralysie.

Chez la grenouille, il provoque une paralysie rapide, l'animal passe par différents états : léthargie, incoordination des mouvements, arrêt respiratoire, enfin disparition des réflexes par atteinte médullaire.

Chez les mammifères, le camphre provoque une excitation du système nerveux central; le lapin endormi retrouve ses réflexes. A dose toxique, l'effet est dépressif, l'animal perd conscience et sa respiration s'arrête.

Chez l'homme, le camphre donne à faible dose une sensation d'euphorie puis à dose plus forte il provoque des vertiges, des vomis-

sements et on arrive jusqu'aux convulsions épileptiformes, puis enfin au coma.

Son action bulbaire est la plus importante. Il provoque surtout à petite dose une excitation du centre respiratoire qui se traduit par une augmentation de l'amplitude du mouvement respiratoire alors que le rythme est peu modifié. Cette action est remarquable sur l'animal dont le centre respiratoire est déprimé par la morphine. Le camphre a également une action sur le centre vasomoteur.

Hexétone : L'hexétone ou 3 méthyl-5 isopropyl-cyclohexénone est un isomère huileux du camphre.

Par voie intra-veineuse, il a une action presque instantanée sur la pression artérielle, le cœur, le centre respiratoire, cette action est plus prolongée que celle du camphre; nous nous intéresserons seulement à son action sur le système nerveux central et particulièrement à son action sur la respiration.

Chez l'animal la respiration est améliorée à dose convulsivante. Par l'expérimentation chez le lapin normal, on constate que la zone maniable est très étroite.

Chez le lapin intoxiqué par le somnifène l'hexétone amène une amélioration avec augmentation du rythme et surtout de l'amplitude des mouvements respiratoires, mais cette amélioration est transitoire et si on répète les doses on arrive toujours aux doses toxiques.

Chez le lapin intoxiqué au véronal, l'hexétone réveille l'animal. Enfin chez l'homme il provoque une augmentation de la ventilation pulmonaire; l'action est nette mais fugace.

En résumé, l'hexétone est un médicament peu maniable dont la marge thérapeutique est très étroite.

Cardiazol : Le cardiazol, penta-méthylène tétrazol est un corps dont l'action se rapproche de celle du camphre.

Il a pour effet d'augmenter l'amplitude et le rythme des mouvements respiratoires.

Chez l'animal normal on constate que la zone maniable est un peu plus grande pour le cardiazol que pour l'hexétone, mais l'action respiratoire est toujours superposée à une action convulsivante.

Chez l'animal intoxiqué par le somnifène, on constate une amélioration de la respiration, mais sans convulsions; l'effet est fugace.

Chez l'homme son action respiratoire n'est pas admise par tous les auteurs.

Coramine : La coramine ou di-éthyl-amide-nicotinique est moins toxique que l'hexétone et que le cardiazol (3 fois et demie moins). Elle ne s'accumule point. Chez l'animal normal, elle produit une augmentation de l'amplitude et de la fréquence respiratoire pour des doses voisines des doses convulsivantes; son action est beaucoup plus prolongée que celle du camphre, de l'hexétone ou du cardiazol.

Chez l'animal intoxiqué par les barbituriques sans toutefois toujours provoquer le réveil, elle améliore constamment et d'une façon importante le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires.

Elle agirait par action réflexe sur le sinus carotidien et par action directe sur le centre respiratoire.

En outre, la coramine a une action cordio-vasculaire; elle ramène à une activité normale le cœur de grenouille déprimé par la morphine, la choline, le chloroforme (Zunz). Son action se traduit par un abaissement de la pression veineuse lorsqu'elle est anormalement élevée dans l'oreillette droite et par un accroissement de la tension artérielle et du volume-minute. Elle exercerait également une action dilatatrice sur les coronaires.

En résumé, la coramine semble exercer une action favorable dans le collapsus respiratoire et dans les intoxications du centre bulbaire.



PHYSIO-PATHOLOGIE DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE

En général, les barbituriques sont peu solubles dans l'eau, solubles dans les solutions alcalines, solubles dans les lipoides.

Grâce à cette solubilité dans les lipoides, on admet qu'ils pénètrent dans les cellules nerveuses expliquant ainsi leur action hypnotique.

Suivant la théorie de Meyer et Overton, leur pouvoir hypnotique varie en raison inverse de leur solubilité dans l'eau et en raison directe du coefficient de partage.

Avant de se diffuser dans tout l'organisme, le toxique doit franchir la barrière hépatique. On a dosé le toxique dans les différents viscères. D'après Trémoлиère, Tardieu et Corteaud :

foie	0,39 %
cerveau	0,13 %
rate	0,04 %
sang	0,01 %
autres organes	0,03 à 0,06 %

Ainsi, la proportion est bien plus élevée dans le foie que partout ailleurs. Il semble d'après Massière et Beaumont qu'au cours des intoxications massives, le foie soit incapable de fixer la totalité du toxique et que ce dernier diffuse dans l'organisme par voie respiratoire. Ensuite, le dérivé barbiturique va en partie se fixer sur les centres nerveux cérébro-spinaux, notamment sur les centres végétatifs de la région diencephalique.

Ainsi les grands centres basilaires vont être déprimés puis inhibés. L'atteinte du centre régulateur du sommeil est traduite par la léthargie; celle des centres thermo-régulateurs est objectivée par la fièvre très fréquente au cours des comas barbituriques; celle du centre respiratoire par de la dyspnée, des modifications respiratoires; celles des centres vaso-moteurs par la congestion diffuse des téguments, des sueurs profuses.

L'atteinte des centres nerveux est d'abord fonctionnelle, il y a des lésions véritables plus tardivement. On en déduit l'intérêt d'agir vite sur ces centres bulbaires déprimés.

Pour illustrer cette atteinte des grands centres basilaires, citons le cas de diabète insipide consécutif à une intoxication barbiturique rapporté par MM. Lamy (Grenoble) et Pellat (Lyon).

Les auteurs expliquent le mécanisme de cette complication rare et instructive de la façon suivante : « Le gardénal comme il le fait toujours a irrité passagèrement le centre hypnique et le centre thermique provoquant un état semi-comateux fébrile, passager. Il a en même temps irrité de façon durable le centre régulateur de la diurèse tout proche des centres précédents, provoquant un diabète hydrémique persistant ».

Achevons ce bref chapitre de physiopathologie en examinant succinctement les lésions anatomopathologiques du coma barbiturique.

Carrière, Huriez et Villoquet (Lille) ont montré le caractère général et profond de ces lésions avec progression des trois stades :

- d'hyperhémie diffuse initiale et persistante;
- de surcharge graisseuse non seulement hépatique, mais encore de tous les endothéliums vasculaires myocardiques et cérébraux;
- enfin, de foyers infectieux terminaux, hormis l'infection pulmonaire parfois précoce.

Ils ont insisté sur le caractère diffus des lésions cérébrales faites de multiples foyers hémorragiques et de désintégration nerveuse. Ils ont montré, en outre, que cette intoxication touchait tous les parenchymes aussi bien que le poumon (foyers congestifs œdémateux in-

fectieux) que le cœur et surtout lésait les grands émonctoires causant une tubulonéphrite aiguë et une atteinte hépatique dont les trois degrés sont : la congestion, la dégénérescence, l'hépatite vésiculaire.

Ils ont montré chez l'animal que de semblables lésions s'observaient malgré l'introduction précoce de doses massives de strychnine. Ces auteurs concluent que les dérivés barbituriques tuent surtout en lésant le système nerveux mais encore en faisant dégénérer tous les protoplasmes.

*
* *

ÉVOLUTION ET PRONOSTICS DU COMA BARBITURIQUE

Il semble que les éléments du pronostic se jugent lors du premier examen et lors des examens ultérieurs pratiqués au cours du coma.

Au début l'examen clinique ne donne pas de renseignements de grande valeur pronostique. Ni l'intensité du coma, ni l'abolition des réflexes tandineux ou du réflexe cornéen ne suffisent à établir un pronostic. A ce moment-là les notions anamnestiques (quantité ingérée de toxique, moment de l'absorption) ont une bien plus grande valeur pronostique.

D'après le Dr. Chavany (Hôpital Bon-Secours) ce sont les complications pulmonaires et cardiaques qui règlent le pronostic. Cet auteur a été frappé par la richesse en signes neurovégétatifs du tableau du coma barbiturique et il a cherché à démontrer que le barbiturisme aigu était une véritable « toxicose neuro-végétative » dont les complications pulmonaires et cardiaques lui apparaissent comme des troubles réflexes avec une note bulbaire caractéristique.

Pour le Dr. Dereux le terrain sur lequel évolue l'intoxication a une grande importance. Il faudra surveiller particulièrement l'état antérieur des reins, du cœur. Il cite le cas d'une jeune fille de 25 ans dont les reins avaient été atteints ultérieurement au cours d'une scarlatine et qui meurt après avoir absorbé une dose faible de toxique. Donc une atteinte viscérale antérieure serait beaucoup plus importante à considérer que les complications pulmonaires, rénales ou cardiaques dues au toxique lui-même.

Le Dr. Langeron a publié deux observations de deux sujets du même âge soignés dans des conditions identiques pour une intoxication semblable; l'un guérit, l'autre meurt; celui-ci avait une lésion hépatique grave antérieure.

Pour beaucoup d'auteurs le facteur pronostic le plus important

est la durée écoulée entre l'absorption du toxique et le moment où le malade est examiné. Les cas vus tardivement ont un pronostic très sombre; par exemple 24 ou 48 heures après le début du coma.

La dose ingérée est souvent un élément trompeur. Qu'il s'agisse de tubes déjà entamés ou de toxiques non dissous restant au fond du verre, on comprendra qu'il est souvent difficile de préciser la dose exactement ingérée.

Il existe d'autre part une très grande marge entre la dose minima mortelle et la dose sûrement fatale.

Au point de vue humoral, l'étude de la formule sanguine a une certaine importance. Les intoxications massives entraînant des variations leucocytaires, celles-ci présentent un intérêt pronostic. Une leucocytose est un signe de bonne augure s'il s'agit d'un coma apyrétique ou d'un coma hyperthermique sans localisation viscérale.

Dans les intoxications graves si la formule leucocytaire est normale le pronostic en est d'autant plus sombre.

Enfin, plusieurs auteurs insistent avec juste raison, semble-t-il, sur l'importance pronostique majeure des troubles respiratoires et de la courbe thermique au cours de l'évolution du coma. Une respiration profonde et régulière ne permet de préjuger de l'évolution, mais on redoutera les pauses, les irrégularités et les anomalies dans le rythme respiratoire, une polypnée, une dyspnée, enfin une température élevée et persistante sera de mauvais augure tout en signalant que l'élévation de la température est habituelle mais alors il s'agit de clochers thermiques sans importance et sans durée.

*
* *

TRAITEMENT DE L'INTOXICATION BARBITURIQUE

Les médications classiques et spécifiques du coma barbiturique :

- 1° la strychnine;
- 2° la picrotoxine;
- 3° les amphétamines;
- 4° la coramine.

Avant d'aborder l'étude de ces diverses médications et sans vouloir mettre en doute leurs effets curateurs, je rappellerai qu'on connaît des cas de guérison spontanée de comas barbituriques. Je cite, par exemple, le malade de Tardieu qui après avoir absorbé 24 grs de véronal est sorti indemne de son coma sans avoir subi le moindre traitement.

Sciclounoff et Henry rapportent l'histoire d'un morphinomane qui a voulu se désintoxiquer en absorbant 15 grs de véronal et qui se réveilla après un coma de 5 jours.

1° STRYCHNOTHÉRAPIE

Le traitement par la strychnine a été inauguré en Europe par le Pr. Ode de Louvain en 1933; mais déjà en 1870 Verneuil avait montré l'antagonisme entre la strychnine et le chloral notamment. Quel est le mécanisme de cet antagonisme ? Empêche-t-il la fixation des barbituriques sur les lipoïdes cérébraux ? L'expérimentation in vitro le dément.

Y a-t-il production d'une nouvelle combinaison chimiquement définie ? Dans ce cas, il serait possible de neutraliser in vitro le mélange strychnine-barbiturique; ce qui n'est pas vérifié. Mais pour Kissel et Lavargne le complexe strychnine-gardénal est un nouveau corps hypotoxique. Ainsi le complexe strychnine-gardénal est partiellement soluble, dans le sang ces deux corps se combinent pour former un complexe soluble et hypotoxique qu'on peut retrouver dans l'urine. Ce complexe qui se forme dans le sang serait donc actif et encore toxique; ce serait surtout le seuil de toxicité de la strychnine qui serait abaissé à la faveur de la combinaison strychnine-gardénal. Ide écrivait en 1933 : « Il ne doit plus y avoir de morts par le Véronal ou par le gardénal ».

Cet optimisme a été démenti par les faits ultérieurs.

Inconvénients

Moreau et Sterne écrivent dans la Science médicale pratique du 1^{er} Mars 1934 : « Le moins qu'on en puisse dire c'est que la strychnine a une action irrégulière et inconstante ».

Trémolière cite le cas d'une malade traitée par saignée : toni-cardiaques et strychnine et qui meurt après avoir absorbé 6 grs de Véronal.

Voici les conclusions de MM. Carrière, Willoquet, Huriez, après expérimentation animale sur rat et lapin et tracé électro-cardiographique.

« La constatation de gros troubles électro-cardiographiques au cours des intoxications par le gardénal traitées par la strychnine est un argument de plus pour ne pas admettre à la légère sous le couvert d'enthousiasme, le principe d'une neutralisation parfaite et immé-

diète d'un toxique par l'autre. L'apparition chez le lapin d'une dissociation auriculo-ventriculaire complète aussitôt après une injection intraveineuse de strychnine permet de douter que cet antidotisme soit si admirablement réciproque ».

L'inconstance des résultats obtenus dans le traitement strychnique à la lecture des nombreux travaux parus sur la question du traitement des intoxications barbituriques est éloquente. Des malades ayant absorbé des quantités relativement faibles de barbituriques meurent malgré un traitement intensif à la strychnine, d'autres malades sont sauvés bien qu'ayant absorbé une plus grande quantité de toxique et soumis au même traitement.

Quand on n'a pas une certitude absolue sur l'origine du coma, est-il logique d'administrer une dose massive de strychnine ou bien de perdre du temps en donnant des doses timides pour tâter la susceptibilité du sujet ?

D'autre part, la strychnine n'aurait aucune action sur le collapsus circulatoire si fréquent dans le coma barbiturique.

L'état comateux dû aux barbituriques crée une certaine tolérance pour la strychnine, mais dans bien des cas les auteurs signalent l'apparition de phénomènes convulsifs, même avec des doses relativement faibles de strychnine. Celle-ci n'est pas éliminée aussi rapidement que les analeptiques respiratoires et son accumulation dans l'organisme peut déclencher des accidents sérieux qui peuvent aller jusqu'à des états tétaniques graves; Sciclounoff et Henry en rapportent un cas observé après l'administration de 16 mg. de strychnine donnés en 7 fois dans un laps de temps de 6 heures.

Quelques cas d'Amauroses sont rapportés; mais faut-il mettre en cause la strychnine ou les barbituriques ?

2° LA PICROTOXINE

Elle est extraite de la coque du Levant. Découverte par Boulay en 1812, elle a commencé à être employée comme antidote des barbituriques il y a une dizaine d'années environ. On l'utilise surtout en Suisse et dans les pays anglo-saxons.

Son mode d'action serait analogue à celui de la strychnine se faisant essentiellement sur les centres médulaires et bulbaires. Chez un homme normal la dose toxique de picrotoxine est de 20 mg. mais un sujet atteint de coma barbiturique peut en tolérer des quantités très importantes. Cette drogue disparaissant rapidement du sang, il est nécessaire de l'injecter à de courts intervalles de 15 à 20 minutes

par voie intra-veineuse ou intra-musculaire. Certains auteurs n'hésitent pas à utiliser des doses dépassant 2 gr.

MM. Debray, Provendier et Cournot ont rapporté l'observation d'un coma barbiturique grave traité tardivement et guéri par l'association strychnine-picotoxine-maxiton.

MM. Ravina, Pecher, Avril et Pépin rapportent l'observation d'un coma barbiturique des plus graves traité d'abord par la strychnine puis par la picotoxine seule et complètement guéri malgré la mise en œuvre tardive de la thérapeutique.

Ces auteurs ajoutent que la strychnothérapie, d'ailleurs un peu timide au début, n'a donné dans ce cas aucun résultat après un traitement de 5 jours et une dose totale de 3 gr. 18; la picotoxine s'est montrée inefficace lors d'un premier essai par suite de l'insuffisance des doses. Par contre, employée à des doses suffisantes (200 mg. au total), elle détermine une guérison spectaculaire. Ils ajoutent qu'ils n'ont constaté aucun signe d'intoxication dû à la picotoxine chez leurs malades.

Pourtant, d'autres auteurs signalent que les signes d'intolérance sont les mêmes que pour la strychnine : crises toniques et cloniques.

3° LES AMPHÉTAMINES

Les amphétamines ont été préconisées pour la première fois en clinique par Myonson et ses collaborateurs (1936). En France on les utilise depuis deux ans environ dans le traitement des comas barbituriques.

On s'est d'abord adressé à l'amphétamine racémique (phényl 1 — amino 2 propane racémique). Ensuite, on s'est servi de l'amphétamine dextrogyre qui tend à supplanter la première.

Mode d'action. — J. Besançon, Klots et Borenstein dans leurs expériences ont montré que les amphétamines portaient essentiellement leur action sur les centres encéphaliques. Dans une première série d'expériences, ils ont étudié l'action de l'amphétamine dextrogyre sur des lapins plongés dans le coma barbiturique; ils constatent que le réveil est d'abord encéphalique : les membres inférieurs sont immobiles alors que les yeux et la tête commencent à effectuer des mouvements. En quelques secondes, le réveil psychique s'effectue totalement.

D'autre part, dans une deuxième série d'expériences réalisées chez le chien et le chat, ils montrent que le réveil de ces animaux plongés dans le coma barbiturique est caractérisé par certains phénomènes tel qu'une exophtalmie due à l'effet éphédrinique, un léchage

et une modification du tonus de posture et des mouvements automatiques réflexes des membres. On n'observe pas ces phénomènes avec la strychnine.

Enfin, l'étude de l'électro-encephalogramme des animaux plongés dans le coma barbiturique a montré qu'une dose minime d'amphétamine dextrogyre incapable de réveiller l'animal excite l'activité électrique du cerveau et protège celui-ci contre des doses ultérieures mortelles de barbiturique. En outre, une dose suffisante d'amphétamine dextrogyre ramène une activité électrique cérébrale normale avant même de déterminer le réveil complet.

D'après R. Weissenbach la conduite thérapeutique est la suivante : en présence d'un coma barbiturique, on fera immédiatement une injection intra-veineuse de 50 à 100 mgr. de psychamine dextrogyre. Il est important de surveiller la tension artérielle.

S'il ne se produit pas de réveil on renouvellera l'injection dix minutes après.

En principe, le malade se réveille dans les minutes qui suivent avec un psychisme normal, mais les membres restent maladroits et comme endormis pendant un certain temps.

Les inconvénients des amphétamines résident dans leur action hypertensive et dans leur possibilité de déclencher des phénomènes de défaillance cardiaque et d'œdème aigu du poumon.

En effet, en présence d'un coma barbiturique datant de plusieurs jours, avec râles congestifs à l'auscultation, les amphétamines devront être employés avec les plus grandes précautions.

4° LES ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

Les chirurgiens se sont rendus compte les premiers, vers 1923, que, lorsqu'ils administraient des analeptiques centraux pour lutter contre le collapsus au cours des anesthésies trop poussées, les malades avaient tendance à se réveiller. Ils en ont conclu que les analeptiques centraux avaient le pouvoir de diminuer la profondeur et la durée du sommeil narcotique. Ainsi on a pu raccourcir la période parfois pénible du réveil.

Les premières tentatives de l'emploi de la coramine ont été faites en Allemagne par Killian au cours des anesthésies générales par voie rectale au tri-bromo-éthanol (avertine), soit dans le but de parer aux accidents respiratoires pendant l'anesthésie, soit pour provoquer le réveil rapide après l'opération. C. Rohn de Berlin a employé cette méthode dans les intoxications par l'oxyde de carbone. Il pensait déjà

que la coramine avait une action tonique cardio-vasculaire puissante et qu'elle était aussi un stimulant énergétique des centres respiratoires.

Par la suite des médecins utilisèrent cette action « réveillante » des analeptiques centraux, dans les comas toxiques, notamment le coma barbiturique.

Dans ce dernier il semble bien que la mort soit due avant tout à un arrêt de la respiration, cette fonction s'arrêtant la première avant les autres.

Dans le cas du coma barbiturique il est donc logique de s'adresser à un médicament qui combat cet arrêt respiratoire.

Nous nous bornerons à étudier dans ce paragraphe l'action de la coramine dans ce coma toxique.

Physiopathologie

Au point de vue physiopathologique voyons successivement les conclusions de E. Heleers, celles de Carrière, Huriez et Villoquet et enfin celle de Zunz.

E. Heleers étudiant l'action de divers analeptiques respiratoires chez le lapin normal ou bien intoxiqué par la morphine ou le somnifène, en arrive aux conclusions suivantes :

1° La coramine est le plus régulier et le plus efficace des analeptiques respiratoires étudiés tant chez le lapin normal que chez le lapin intoxiqué par le somnifène ou la morphine.

2° Le cardiazol a une action sur la respiration comparable à celle de la coramine chez le lapin normal; il a des effets relativement constants lors des premières injections dans l'intoxication par le somnifène ou la morphine, mais son action n'est jamais définitive et diminue lors de la répétition des injections.

3° L'hexétone excite la respiration du lapin normal et celle du lapin intoxiqué par le somnifène ou la morphine. Mais son action n'est que transitoire et l'on ne peut guère répéter les injections sans risquer les accidents toxiques.

4° La lobéline a des effets très irréguliers sur la respiration chez le lapin normal; elle est dangereuse dans l'intoxication par le somnifène et au contraire favorable dans l'intoxication par la morphine.

Carrière, Huriez et Villoquet ont fait des recherches sur l'antagonisme entre les barbituriques et la coramine qui ont porté sur un chien et quatre lapins.

	Gardénal gr/kg	Coramine cc/kg	Mode	Coma	Evolution
Chien III (1 ^{re} phase)	0,12	1	IM	5 h.	guérison
Lapin XV	0,13	1,2	IM	8 h.	»
Lapin XVII	0,20	2,8	IV	18 h.	»
Lapin XVI	0,21	2,9	IM	19 h.	»
Chien III (2 ^e phase)	0,24	2	IM	5 h.	»

1° Le chien III de 2.500 grs est intoxiqué par 1,5 cc. de gardénal injectable et présente 1 h. après un coma complet. Il reçoit alors à intervalles d'une heure, 5 injections intra-musculaires de 0,5 cc. de coramine. A la 6^e heure de l'intoxication le coma cesse, l'animal se réveille, mange avec avidité, répond à l'appel mais la démarche est ébrieuse. A la 8^e heure tout est revenu à la normale.

2° 24 h. après la première intoxication barbiturique ce même chien III reçoit une nouvelle injection d'1,5 cc. de gardénal injectable : l'animal ne présente pas de coma, répond à l'appel, ne se déplace pas durant quelques heures, puis à la 5^e h. il ne reste plus de traces de cette deuxième intoxication barbiturique qui n'a été traitée par aucune injection nouvelle de coramine.

3° Le lapin XV de 3 kgs est intoxiqué par une injection de 2 cc. de gardénal injectable. Il est dans le coma à l'heure suivante et reçoit durant 6 h. une injection intra-musculaire chaque heure, de 0,5 cc. de coramine. Dès la 5^e injection, l'animal réagit à chaque injection; à la 6^e il se déplace légèrement parésié du train postérieur. Il est complètement guéri à la fin de la journée.

4° Le lapin XVI de 2.400 grs intoxiqué par 0,5 gr. de gardénal entre dans le coma à la 45^e minute. On prend un électro-cardiogramme initial à partir de la 14^e heure il reçoit chaque heure une injection intra-musculaire de 1 cc. de coramine, et à la 7^e heure le réveil est obtenu. Les tracés électro-cardiographiques pris au cours et à la fin de cette thérapeutique ne décèle qu'une très légère accélération du rythme sans aucun trouble de conduction. A la 24^e heure le lapin se déplace normalement.

5° Tout à fait analogue est l'observation du lapin XVII de 2.450 grs intoxiqué par 0,5 grs de gardénal, mais soumis à la 14^e heure à des injections intra-veineuses de 1 cc. de coramine; les piqûres sont suivies d'une petite réaction. A la 5^e heure le lapin se réveille, mais il ne peut être considéré normal qu'à la 24^e heure.

Conclusion des auteurs

1° La première expérience sur le chien III et l'observation du lapin XV concernent les intoxications par doses mortelles (0,12 et 0,13 par kg.) de gardénal, mais non par des doses fatales. Nous avons eu deux guérisons en injectant dès le début du coma 1 cc. et 1,2 cc. de coramine par kg. et par voie intra-musculaire. Même si les guérisons eussent pu être obtenues sans injection de coramine, on ne peut qu'être frappé de la brièveté du coma : 5 et 6 h. alors que tous les animaux témoins ou traités par la strychnine étaient plongés pour des doses équivalentes de gardénal plus de 24 h. dans le coma.

2° Mais les lapins XVII et XVI offrent des constatations bien plus intéressantes. Il s'agit d'animaux intoxiqués par des doses fatales (0,20 et 0,21 par kg.) de gardénal qui ne sont traités qu'à la 14^e heure de leur coma par des injections de coramine intra-musculaire pour l'un, intra-veineuse pour l'autre et qui sont tirés du coma 6 et 7 heures par 2,8 et 2,9 cc. de coramine par kg. Enfin chez l'un d'eux 3 électrocardiogrammes montrent l'intégrité de fonctionnement cardiaque durant toute la thérapeutique.

3° Quant à la deuxième expérience du chien III elle vaut d'être soulignée. L'animal qui avait guéri en 5 h. d'un coma dû à une dose mortelle, mais non fatale de gardénal, est soumis dans les 24 h. à une 2^e injection mortelle de gardénal. Mais cette fois alors que la première dose n'est sûrement pas complètement éliminée, il n'entre plus en coma barbiturique, alors qu'aucun témoin ne reste réveillé avec 0,12 gr. de gardénal par kg. C'est donc sans doute l'effet de la coramine injectée la veille qui protège l'animal du coma.

Nous avons pu vérifier cet effet prolongé de la coramine sur les lapins précédents, qui après plusieurs jours de repos soumis à de nouvelles intoxications par des doses de gardénal amenant toujours le sommeil en moins d'une heure, restaient 5 à 6 heures avant d'entrer dans le coma.

Enfin, Zunz a voulu distinguer entre les deux termes : antagonisme ou antidotisme vrai ?

D'une façon générale, les médications antidotes se neutralisent elles-mêmes alors que les médications antagonistes neutralisent leurs effets. Or, d'après Zunz il s'agirait bien d'un antagonisme d'une part, ces deux médications ne se neutralisent pas elles-mêmes mais neutralisent leurs actions physiologiques. Cet antagonisme s'étendrait sur une période assez longue et agirait encore dans une certaine mesure à la période de fixation bulbaire où alors la strychnine n'opère plus.

Clinique

Sciclounoff et Henry de Genève ont fait une étude approfondie de l'action des analeptiques respiratoires dans le coma barbiturique.

Ils ont utilisé la coramine en injection intra-veineuse de 8 à 12 cc. renouvelées de 1/2 h. en 1/2 h. jusqu'à amélioration. Ils lui associent volontiers des petites doses de strychnine, par exemple 1 mg. toutes les heures.

Si au bout de 3 ou 4 heures de traitement d'attaque les effets escomptés ne se produisent pas, ils conseillent de tenter la strychnothérapie classique.

Ils emploient également des analeptiques périphériques tels que l'adrénaline, le pressyl et une thérapeutique adjuvante composée de caféine (analeptique central et périphérique), lobéline et alcool intra-veineux.

Chez les malades vus précocement, ils pratiquent un lavage d'estomac à l'eau bicarbonatée à 5 % qui transforme le véronal, en véronal sodique moins toxique parce qu'insoluble dans les lipoides, donc plus facilement éliminé.

Ces deux auteurs rapportent les observations de deux malades intoxiqués dont l'histoire clinique permet de faire un rapprochement intéressant.

Il s'agit d'une femme de 48 kg. qui a absorbé 10 gr. 60 de véronal et d'un jeune homme de 63 kg. ayant pris 9 gr. 60 du même médicament. La femme a été hospitalisée 12 h., l'homme 10 h. après l'injection du véronal.

La malade qui n'avait reçu que très peu de strychnine a été guérie sans inconvénient bien que proportionnellement plus intoxiquée. L'homme, par contre, a présenté des convulsions à la suite d'une injection de cycliton (analeptique respiratoire) précédée de l'administration de 0,01 gr. de strychnine.

Les auteurs pensent que la guérison eut pu être plus précoce avec un traitement plus énergique et ils en déduisent que les doses moyennes d'analeptiques peuvent déclencher des convulsions à condition d'avoir reçu au préalable des doses importantes de strychnine.

Carrière et Huriez de Lille injectent par voie intra-veineuse immédiatement 3 à 5 cc. de coramine, ils renouvellent d'heure en heure les injections jusqu'à atteindre 20 ou 30 cc. associées ou non à la strychnothérapie.

Bloch, Ramond et Flandin ont recherché les effets de la coramine dans le traitement des intoxications par les barbituriques, Bloch rap-

porte dans l'article du Journal de Médecine de Paris, sept observations de barbiturisme aigu guéris par la coramine.

En résumé et en conclusion, les auteurs suisses signalent que l'étude de trente cas d'intoxication barbiturique leur fait préférer les analeptiques centraux à tous les autres procédés thérapeutiques; les résultats obtenus dans un grand nombre de cas cités dans la littérature médicale confirmeraient cette préférence.

Nous nous bornerons à citer à l'appui de cette opinion trois observations de Massonnet, de Richon, Abel et Kissel et enfin de Le-roux-Robert.

Observation de Massonnet. — Madame M..., 25 ans, a absorbé 30 comprimés de 0,50 de véronal. Nous l'examinons 2 h. 30 plus tard en plein coma, et nous ne trouvons aucune tare viscérale. T° 37°5.

Nous instituons le traitement strychnique après lavage d'estomac; 0,01 gr. intra-veineux toutes les heures et nous y associons la coramine : 2 cc. intra-veineux toutes les 2 heures.

Au bout de 10 heures les signes du coma s'estompent, la malade s'agite légèrement. Les injections de strychnine sont alors suspendues ainsi que celles de coramine. La malade est revue trois jours plus tard, elle ne présente que de la fatigue, de l'asthénie et de l'obnubilation qui ont disparu au bout de 48 heures.

D'après Massonnet, il est difficile de dire dans ce cas quelle fut l'action respective de la strychnine et de la coramine, on ne peut que juger le résultat extrêmement favorable : peut-être l'eut-il été par l'emploi de l'un des deux médicaments.

Observation rapportée par MM. Richon, Abel et Kissel. — Les auteurs ont remplacé la strychnothérapie par l'emploi d'un analeptique respiratoire (coramine).

G. Jules, garçon boulanger de vingt-trois ans, vigoureux et sans antécédent pathologique, a absorbé le 28 Mai 1934 à minuit le contenu d'un flacon de somnifène de 15 cc. Il est trouvé comateux le lendemain matin à 10 heures dans sa chambre et transporté à l'hôpital aussitôt. Examen : le malade se trouve alors dans un état de coma léger; il gémit et esquisse des mouvements de défense quand on le pince, quand on le pique. La respiration est faible, non stertoreuse, il n'y a pas de cyanose, la température est normale. On constate que le malade présente du trismus et des traces de morsures de la langue; tous les réflexes tendineux sont très vifs, le réflexe cornéen existe, les pupilles sont égales et réagissent à la lumière.

Un sondage vésical est pratiqué : les urines ne renferment ni sucre, ni albumine, mais 15 grs de barbiturique pour 245 cc. d'urine.

Dans le sang, qu'on laissera pourrir quelques jours, on ne décèlera pas de produits de transformation des dérivés barbituriques, pas de sulfocyanates.

Formule sanguine : G. R:	5.760.000
G. B.	12.200
Poly. N.	52
» B.	0
» Eo.	4
Lympho.	18
M. Mono.	13
G. Mono.	13

Traitement : uniquement par la coramine.

Le 29, le malade reçoit à 12, 14, 16 et 18 heures, 30 cc. de coramine par voie intra-veineuse. A 19 heures, 9 cc. intra-veineux.

Au cours de cette dernière piqûre, le pouls et la respiration s'accélérent brutalement pendant quelques minutes. A 22 heures et à 24 heures, on pratique une intra-musculaire de 3 cc. puis de 4 cc. de coramine.

Le lendemain 30 Mai, le malade est plongé dans un sommeil très profond, il existe encore de la contracture, les réflexes tendineux sont très vifs. Le malade n'urine pas spontanément et on est obligé de le sonder.

Aucun traitement n'est pratiqué, l'état du malade n'inspire pas d'inquiétude. Le soir, le sommeil est moins profond, on constate que l'hyperréflexivité tendineuse a disparu.

Le 31 Mai, il semble que le sommeil soit plus accentué que la veille, les réflexes tendineux sont à nouveau très vifs; il n'existe pas de contracture. Pas de traitement.

Le 1^{er} Juin, le malade sort du coma, il est capable de parler, de répondre aux questions et de s'alimenter. Les réflexes tendineux sont désormais et resteront normaux. Guérison et sortie le 4 Juin.

Conclusion : La dose de coramine (28,5 cc.) est trop forte puisqu'elle a occasionné une tachycardie importante.

Les auteurs pensent que la coramine remplace avantageusement la strychnine dans les cas où celle-ci est contre-indiquée.

Observation de M. J. Leroux-Robert (service du P. Besançon, Saint-Antoine). — M. L. Kléber, 38 ans, chauffeur d'automobile, ancien commotionné de guerre est sujet à des crises d'épilepsie à propos desquelles on lui avait prescrit un traitement de gardénal qu'il suivait depuis plusieurs années, nous est amené le 15 Janvier à 20 heures dans un coma absolu. Un ami qui avait passé la fin de l'après-midi avec lui et l'avait quitté un peu avant 19 heures nous apprend qu'il était à ce moment porteur de trois tubes neufs de 20 comprimés de 0,10 de gardénal qu'on a retrouvés vides dans sa chambre. Cet homme a donc avalé un minimum de 60 comprimés de gardénal, c'est-à-dire la dose totale de 6 grs. Il est transporté d'urgence à Saint-Antoine environ une heure après l'absorption du toxique.

Nous nous trouvons en présence d'un homme présentant un coma absolu, les yeux clos, en résolution musculaire complète, ne présentant aucun réflexe, ni cornéen, ni tendineux, ni cutanéplantaire. Il ne réagit d'aucune façon, ni aux pincements, ni à la pique. Son facies est rouge vultueux, une mousse œdémateuse s'écoule de la bouche, les extrémités sont froides, la température est à 36°5; le pouls est petit mais perceptible cependant à 64.

Enfin, symptôme accusant la gravité de son état, la respiration est extrêmement superficielle, à peine constatable, très ralentie (6 respirations à peine à la minute), et très irrégulière, après 2 ou 3 mouvements respiratoires observés en 10'', il existait parfois des pauses respiratoires de trente secondes.

Avant d'attendre la préparation du lavage d'estomac, nous pratiquons immédiatement par voie intra-veineuse une injection d'emblée de 12 cc. de coramine. 5' après le pouls paraît nettement mieux frappé, mais la respiration est toujours si lente, si superficielle que l'on a l'impression d'un arrêt respiratoire complet.

9' exactement après l'injection et sans phase de transition survient une forte inspiration à la suite de laquelle s'établit un rythme respiratoire ample et bruyant (14 à la ') le pouls devient fort et bien frappé sans accélération (64).

On pense que le réveil va se produire dans quelques minutes, cependant il n'existe toujours aucun réflexe ni tendineux, ni cornéen. Le visage de vultueux qu'il était auparavant devient rose sans cyanose.

A 20 h. 30 on pratique un lavage d'estomac qui ramène quelques débris alimentaires et un liquide rougeâtre correspondant à du vin, en même temps que les cachets de gardénal.

Immédiatement après le lavage d'estomac survient une grande crise tétaniforme généralisée tonique au cours de laquelle le malade

couché sur le dos se retourne sur le ventre. Cette contracture tétanique pendant laquelle le tronc est arqué en opisthotonos, la tête en hyperextension, les membres supérieurs et les mêmes inférieurs en extension, ne dure que 2 à 3'' à peine. Aussitôt après se rétablit l'état antérieur de résolution musculaire absolue. Les réflexes cutanés plantaires, tendineux et cornéens recherchés immédiatement après cette crise restent complètement abolis. En 1/4 d'heure, trois crises tétaniques identiques se produisent nécessitant que le malade soit maintenu par deux garçons de salle. A 21 h. 30 on constate quelques mouvements de déglutition à vide, des mouvements d'ouverture et de fermeture de la bouche, quelques soubresauts des membres supérieurs.

Pour la première fois, le contact du doigt et de la cornée provoque une légère secousse palpébrale. De nouveau, on a l'impression que le réveil va se produire dans quelques minutes. Néanmoins, la résolution musculaire est toujours absolue et la piqûre ou le pincement, ne provoquent aucun mouvement réflexe de défense. Brusquement espacées d'intervalles de résolution musculaire de 3 ou 4', surviennent trois grandes crises tétaniques généralisées analogues aux précédentes, et, à la suite desquelles la respiration devient stertoreuse. La salivation abondante, le faciès vultueux. Puis de nouveau le calme se rétablit. Des crises tétaniques particulièrement intenses et longues (10'') se produisent à 22 heures et 22 h. 30 précédées, semble-t-il d'une réapparition extrêmement légère du réflexe cornéen et suivies d'une nouvelle disparition de celui-ci. A 22 h. 35 on pratique une injection intra-veineuse de coramine (3 cc.) qui n'est suivie d'aucune réaction immédiate. A 22 h. 55 le malade qui était calme depuis 20' fait de nouveau une crise tétanique de 15'' la plus longue et la plus violente qu'il ait présentée, mais la dernière. Dès lors le malade calme commence à faire quelques mouvements des bras et des jambes; le réflexe cornéen semble définitivement réapparu, bien que faible par rapport à la normale. Les réflexes tendineux et cutanés-plantaires restent par contre abolis. La salivation abondante constatée jusqu'alors disparaît.

De temps à autre, on observe une détente brusque en l'air des bras ou des jambes. A minuit 20 on a l'impression d'un sommeil physiologique normal dans un calme absolu. A 3 h. 30 on injecte de nouveau 3 cc. de coramine intra-veineuse. Aucune réaction à la piqûre, aucun réflexe cutané ou tendineux. A 9 h. 45 le même état persiste. On fait une nouvelle injection de 3 cc. de coramine. 2' après la respiration devient plus ample, le malade ouvre pour la première fois les yeux et regarde autour de lui d'un air hagard. Puis il semble se ren-

dormir; il ne répond pas aux appels. On note à ce moment une réapparition légère, mais nette, du réflexe cutané plantaire en flexion; 10' après le réveil se complète. Les yeux sont ouverts, mais semblent encore dans un état de stupeur accentué, le malade commence à répondre aux questions qu'on lui pose en se frottant les yeux. A ce moment, le réflexe cutané plantaire en flexion est nettement revenu, mais il n'y a toujours aucun réflexe tendineux. Revu à 18 heures (16 Janv.), le malade a passé une journée calme sans incident et a dormi tranquillement. Néanmoins, l'état de somnolence paraît plus accentué que le matin. Il ne répond que par des gémissements aux questions posées. On injecte 3 cc. de coramine intra-veineuse. Quelques minutes après la conversation peut être engagée normalement et il raconte avec précision son emploi du temps avant l'intoxication.

Le lendemain et les jours suivants l'état d'obnubilation a complètement disparu. Pendant 48 heures syndrome de diarrhée glaireuse et douleurs abdominales et épigastriques. Le 19 Janvier constante d'ambard 0,08. Urée 0,31, réflexes tendineux restent abolis.

Le 23 Janvier devant l'impossibilité de faire chez ce malade une ponction lombaire par suite des réactions violentes que provoque la piqûre, on fait une ponction sous-occipitale qui est admirablement bien supportée. Liquide hypotendu sans modification albumino-cytologique.

Conclusions de M. Leroux Robert. — Ce malade qui avait absorbé 6 grs de gardénal indépendamment du lavage d'estomac pratiqué 1 h. 1/2 après le début de l'intoxication n'a eu pour toute thérapeutique que des intra-veineuses de coramine, d'abord 12 cc., puis 3 cc. (total en 22 h. : 24 grs).

L'auteur, en outre, met l'accent sur deux remarques :

— l'existence de crises tétaniformes qui ne lui semblent pas en rapport avec la thérapeutique mise en œuvre, ces crises disparaissant après les injections de coramine.

— la réapparition légère, mais définitive du réflexe cornéen 11 heures avant le réveil complet dont il discute la valeur très relative dans l'appréciation du degré de l'intoxication.

*
* *

INCONVÉNIENTS ET AVANTAGES DES ANALEPTIQUES RESPIRATOIRES

Les inconvénients des analeptiques respiratoires dans le traitement des comas barbituriques semblent légers par rapport aux avantages.

Des auteurs signalent de l'agitation, quelques secousses convulsives sans réveil immédiat après l'injection intra-veineuse à forte dose de coramine; d'autres rapportent quelques contractions musculaires, du hoquet, des éternuements, des nausées, des vomissements.

Constatons que tous ces phénomènes sont peu dangereux et qu'ils prouvent la réexcitabilité des centres nerveux.

Les avantages des analeptiques centraux sont par contre nombreux. Il est évident qu'il est moins dangereux d'injecter un analeptique que la strychnine.

La marge thérapeutique est très grande; par exemple, pour la coramine la dose thérapeutique est 1 pour une dose toxique de 20.

La maniabilité est incontestable, à tel point que certains psychiatres américains administrent à leurs malades des barbituriques dont ils modifient ou graduent l'action par l'emploi de la coramine.

La coramine possédant l'avantage d'être un excitant des centres respiratoires et circulatoires peut être remployée seule, sans avoir besoin d'associer une thérapeutique toni-cardiaque comme on le fait en général au cours du traitement strychnique.

D'après Thomas (thèse Nancy 1940), l'étude clinique des comas barbituriques mortels, nous apprend que l'évolution fatale est surtout le fait d'accidents de collapsus vasculaires ou de complications pulmonaires; l'étude physio-pathologique montre que ces deux éventualités redoutables sont la conséquence d'un même trouble, c'est-à-dire d'une perturbation profonde du mécanisme régulateur de la vasomotricité.

L'étude expérimentale de l'action de la strychnine dans les intoxications barbituriques révèle que son antagonisme ne joue précisément pas vis-à-vis de ces désordres circulatoires; par contre, les analeptiques centraux présentent vis-à-vis de ces troubles une action antagoniste remarquable.

Enfin, signalons qu'on n'a jamais constaté de cas d'amaurose avec les analeptiques respiratoires comme avec la strychnine.

★
★★

PRINCIPALES PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES DU 1.064 MM

Le 1.064 est un nouveau corps de synthèse dont la formule est la suivante : N.N'di. 4. Butyl-éthylène-di amine-N.N'-dicarboxy-dismorpholide. Spécialisé par Théraplix sous le nom de Théraleptique.

Sa synthèse a été réalisée pour la première fois par Boon (W.R.) qui a étudié ses propriétés chimiques.

ÉTUDE EXPÉRIMENTALE SUR L'ANIMAL

1° Au point de vue activité analeptique respiratoire

Le 1.064 MM ramène à la normale et au-dessus le débit respiratoire après l'action des principaux dépresseurs de la respiration; c'est là sa propriété physiologique essentielle.

Cette propriété a été étudiée comparativement pour le 1.064 MM, la coramine, et le cardiazol au cours de la dépression morphinique chez le lapin.

Le 1.064 MM apparaît comme un analeptique complet par lui-même sans adjonction complémentaire des états de dépression associés de la respiration et de la circulation. Il est par voie sous-cutanée 46 fois plus actif que la coramine, 25 fois plus que le cardiazol.

Par voie intra-veineuse l'action analeptique respiratoire du cardiazol est très médiocre et sans comparaison avec celle du 1.064 MM.

Enfin, l'action stimulante du 1.064 MM sur la respiration déprimée s'observe pour des doses relativement faibles et jamais convulsivantes.

2° Au point de vue activité analeptique circulatoire

Les propriétés analeptiques circulatoires du 1.064 MM ont été étudiées chez le lapin et le chien dont la pression artérielle était déprimée par un toxique. Enfin, cette propriété a été étudiée comparativement à celles de la coramine, l'adrénaline, la strychnine, l'éphédrine.

Ces expériences ont prouvé que le 1.064 MM détermine régulièrement une élévation de la pression artérielle.

Action du 1.064 MM sur la pression artérielle du lapin déprimée au gardénal

Cette étude a porté sur l'élévation de la pression provoquée par le 1.064 MM sur la pression artérielle du lapin déprimée à une valeur moyenne constante de 40 mm. de Hg.; ceci à l'aide d'injections intra-veineuses successives de gardénal sodique en solution à 10 %, la respiration étant maintenue artificiellement.

L'analyse de 45 observations portant sur l'action de trois doses différentes de 1.064 MM injectées à intervalles de 20 à 30' a montré que ce corps détermine une action restauratrice nette et constante sur la pression circulatoire. Une relation a pu être établie entre les doses injectées et l'hypertension correspondante. L'élévation de la pression est proportionnelle au logarithme de la dose injectée dans l'intervalle compris entre 5 et 80 mg/kg.

Etude de l'action du 1.064 MM sur la pression déprimée du chien par comparaison avec l'action de l'adrénaline

L'action du 1.064 MM a été étudiée comparativement à celle de l'adrénaline chez le chien dans le but de savoir si le 1.064 MM agissait par décharges d'adrénaline.

La pression qui chez le chien est normalement de 180 mm. de Hg est déprimée par des injections de gardénal sodique en solution à 10 % jusqu'à une valeur moyenne constante de 60 mm. de Hg.

Les auteurs ont alors comparé l'action d'une certaine dose d'adrénaline (25%) à une dose de 1.064 MM produisant un effet hypertenseur sensiblement égal; les expériences réalisées ont donné comme doses approximatives : 4 à 5 mg/kg. Ils ont alors étudié

comparativement l'action de ces mêmes produits après l'injection d'un sympathicolytique : le prosympal. La dose d'adrénaline injectée pour avoir une action comparable à celle obtenue précédemment doit être dix fois plus forte, soit 250γ. Le 1.064 MM injecté dans les mêmes proportions, c'est-à-dire de 40 à 50 mg/kg. donne une hypertension beaucoup plus forte que celle obtenue avant l'injection du prosympal et qui n'est donc plus comparable à celle de l'adrénaline. Ils ont, d'autre part, constaté que l'action du 1.064 MM sur la pression artérielle est fortement réduite par les adénolytiques.

On en conclut que l'action du 1.064 MM a lieu en partie par décharge d'adrénaline, mais que ce n'est pas là son seul mode d'action.

Etude de l'action de la coramine, de la strychnine et de l'éphédrine sur la pression artérielle du lapin déprimée au gardénal, leur comparaison avec l'action du 1.064 MM (E. Tricaud)

Il en résulte que la coramine manifeste dans tous les cas un effet hypotenseur net, mais peu accusé; les doses de 80 et 100 mg. déterminent une hypotension un peu plus forte que celle obtenue pour 20 mg.

La strychnine détermine dans tous les cas une faible hypotension; dans quelques cas cette hypotension a été suivie d'une légère hypertension prolongée.

Le cardiazol détermine une hypotension très nette et dont l'amplitude reste constante quelle que soit la dose injectée.

L'éphédrine détermine une hypertension très nette; d'après le graphique obtenu en portant en abscisse les logarythmes des doses injectées et en ordonnées les hypertensions obtenues, on peut dire que l'action hypertensive de l'éphédrine est une fonction linéaire du logarythme des doses injectées.

Le pressyl donne dans tous les cas une hypertension très nette; l'action de ce produit semble être due en grande partie à l'éphédrine qu'il contient; l'action est en général assez durable.

En conclusion de l'étude de tous les corps, il résulte que la coramine, la strychnine et le cardiazol exercent sur la pression artérielle déprimée une action dépressive brève et de faible durée. Seuls, l'éphédrine et le pressyl ont une action hypertensive sur la pression artérielle déprimée.

Enfin, la comparaison avec l'action du 1.064 MM montre que ce dernier est mieux toléré que l'éphédrine. Ainsi la dose maximum

étudiée pour le 1.064 MM a été de 80 mg/kg. alors que 30 mg/kg. d'éphédrine ont provoqué la mort de l'animal.

L'action restauratrice du 1.064 MM sur la pression artérielle déprimée du lapin croît en fonction de la dose beaucoup plus rapidement que pour l'éphédrine.

3° Au point de vue action cardiotonique

Les expériences ont été réalisées sur le cœur isolé de grenouille. Le 1.064 MM ne provoque pas d'augmentation d'amplitude des battements cardiaques pour des doses inférieures à 200 et 400 γ , doses qui déterminent un arrêt du cœur.

Mais les mêmes expériences réalisées après dépression au chlorure de K montrent une action cardiotonique pour des doses de 1.064 MM inférieures à 100 γ . Il y a augmentation d'amplitude des battements cardiaques; la dose de 100 γ provoque un arrêt du cœur.

Toxicité du 1.064 MM

Les effets analeptiques du 1.064 MM sont obtenus par des doses très inférieures aux doses toxiques. Le coefficient thérapeutique de ce corps est plus de trois fois plus élevé que celui de la coramine, il offre donc une zone de sécurité étendue.

Le 1.064 MM a été étudié au point de vue toxicité chronique chez la souris blanche. Différentes doses ont été administrées quotidiennement à différents lots de souris, dans le but de connaître l'action de ce produit sur la croissance de l'animal.

Les droites représentatives des variations de poids réalisées après quatre semaines de régime, montrent que le 1.064 MM ne modifie pas la croissance de la souris pour des doses inférieures à 2 mg/kg/jour, mais que pour des doses supérieures, il détermine un effet retardateur sur la croissance.

Expérimentation clinique

La première série d'essais effectués sur l'homme pour juger de l'activité analeptique respiratoire et de la tolérance du 1.064 MM a été réalisée par M. B. Lidvac sous la direction du Dr Facquet dans le service du Professeur Lian.

C'est ainsi qu'on a étudié l'action correctrice du 1.064 MM à l'égard de la dépression respiratoire morphinique comparée à celle

de la coramine généralement considérée comme l'un des analeptiques respiratoires les plus actifs.

La technique utilisée a été la suivante : le débit respiratoire a été mesuré avec un masque de Tissot et un compteur à gaz; les lectures faites de minute en minute ont été portées sur un graphique; le sujet sans préparation préalable et non à jeun est resté couché pendant toute la durée de l'observation.

La morphine a été donnée à la dose de 0,01 gr. par voie sous-cutanée et le plus souvent par voie intra-veineuse. La coramine en solution à 25 % et le 1.064 MM à 5 % ont toujours été injectés par voie intra-veineuse.

Voici les résultats des auteurs :

Sur le débit normal

Sept observations ont été effectuées pendant une durée de 35 à 60' sur débit respiratoire normal.

Dans tous les cas une stabilisation assez satisfaisante du débit respiratoire s'observe après la pose du masque (4 à 10'). Il a donc été jugé suffisant dans les observations ultérieures de prévoir une durée d'adaptation de 15 à 20 minutes avant l'administration de la morphine ou de l'analeptique.

Action dépressive de la morphine

L'action de l'injection sous-cutanée de 0,01 gr. de chlorhydrate de morphine a été étudiée à propos de trois observations.

Dans chaque cas, la dépression respiratoire a été manifeste, le débit respiratoire a atteint sa valeur la plus basse 20' environ après l'injection pour remonter très lentement ensuite l'abaissement maximum moyen observé a été de —17 % du débit normal.

L'action dépressive de l'injection intra-veineuse de 0,01 de morphine a été étudiée au cours de quinze observations.

Dans huit cas, l'action dépressive s'est manifestée d'emblée, dans sept elle a été précédée d'une augmentation transitoire du débit respiratoire durant 6 à 5', augmentation de + 18 % en moyenne.

Dans tous les cas la dépression respiratoire atteint son maximum 20' après l'injection, elle est de — 27 % en moyenne avec d'assez fortes variations individuelles.

Les auteurs ajoutent que la différence entre la valeur moyenne de la diminution du débit respiratoire après injection sous-cutanée

(— 17 %) et après injection intra-veineuse (— 27 %) ne peut être considérée comme statistiquement significative.

La constatation la plus importante est celle de la constance de la dépression respiratoire à la 20^{me} minute, si le débit respiratoire tend à se rétablir spontanément après l'administration de morphine, il ne le fait dans tous les cas observés qu'à partir de la 20^e minute. Si on administre l'analeptique 20' après la morphine toute augmentation de débit pourra valablement être attribuée à l'action restauratrice du médicament et non à la disparition spontanée de la dépression morphinique.

Effet analeptique de la coramine

Dans trois observations on a constaté un effet analeptique initial net, son amplitude étant très variable d'un sujet à l'autre; dans ces trois cas l'effet analeptique a été peu durable, dans les deux autres le débit s'est stabilisé au-dessous de la normale.

Effet analeptique du 1.064 MM

Les auteurs rapportent quatre observations.

Dans deux observations le 1.064 MM a été administré sans injection préalable de morphine; l'augmentation du débit respiratoire a été nette, elle a duré 15 minutes et n'a pas été suivie d'une phase de dépression secondaire avec des doses de 0,05 et 0,08 gr. Dans deux autres observations l'effet analeptique initial sur la dépression morphinique a été très marqué, il a atteint + 400 % pour une dose de 1.064 MM de 0,08 gr., l'action a été durable, le débit respiratoire se stabilisant au voisinage de la normale dans un cas, nettement au-dessus dans l'autre.

Conclusion des auteurs

L'étude de l'action de la morphine sur le débit respiratoire montre que 20 minutes après l'injection intra-veineuse d'une dose de 0,01 gr., la dépression respiratoire est constamment observée et que sa correction constitue un bon test d'activité analeptique.

La coramine exerce un effet analeptique initial, mais il semble peu probable qu'elle permette une restauration durable du débit respiratoire déprimé par la morphine.

Le 1.064 MM exerce à doses 10 fois plus faibles que la coramine un effet analeptique plus intense et surtout plus prolongé.

La tolérance du produit est bonne.

Action du 1.064 MM dans le traitement du coma barbiturique

Voici plusieurs observations que nous avons eu la possibilité d'étudier personnellement.

De l'étude de ces quatre cas il se dégage plusieurs notions d'intérêt pratique.

Tout d'abord l'intensité des troubles végétatifs, cyanose, hyperthermie, troubles respiratoires, est très particulière au coma barbiturique et constitue un faisceau de signes d'importance diagnostique considérable.

On remarquera l'action nette du 1.064 MM sur les troubles neuro-végétatifs du coma et en particulier les troubles respiratoires; le rythme et l'amplitude des mouvements respiratoires se rétablit d'une façon assez précoce (moins d'une heure) et assez nette dans 2 cas.

Notons l'action légèrement convulsivante du 1.064 MM surtout dans son emploi par voie intra-veineuse; notons aussi l'excellente tolérance du produit par voie intra-musculaire.

Enfin, ces observations mettent en lumière une fois de plus l'importance capitale de la précocité de la mise en œuvre du traitement dans l'intoxication aiguë par les dérivés barbituriques.

Pour éviter l'action légèrement convulsivante du 1.064 MM nous conseillons de ne pas dépasser la dose de 5 cm.³ par injection intra-veineuse (solution à 5 %).

Par la voie intra-musculaire on peut largement dépasser cette dose, semble-t-il.

OBSERVATIONS

1^{re} Observation personnelle (Hôpital de Chartres — Service du Dr Foulon).

Mademoiselle R..., entre à l'hôpital le 26 Avril 1950 dans un état comateux complet. A l'examen, on trouve une abolition complète des réflexes tendineux et cutanés. On note l'existence de troubles sphinctériens; il n'y a pas de signes de Babinski; la température est à 38°2.

On apprend que la malade a ingéré le contenu de deux tubes et demi de gardénal à 0,05 soit 2,50 grs environ.

On essaye de pratiquer un lavage de l'estomac; on effectue une ponction lombaire; on obtient au manomètre de Claude les chiffres

suivants : 40-45: Le liquide est limpide. La réaction de Parri est fortement positive. Le traitement a été le suivant :

— 5 cm³ de 1.064 MM en injection intra-veineuse toutes les demi-heures pendant 3 heures;

— Sulfate de strychnine : 0,01 gr. toutes les heures, en alternant les intra-veineuses et les sous-cutanées.

— Révulsions.

Au bout de 6 heures, après avoir reçu : 30 cm.³ de 1.064 MM et 0,06 gr. de strychnine, le malade sort de son coma progressivement. Le lendemain nous avons pu recueillir ses urines : il n'y avait ni albumine, ni sucre.

La réaction de Parri était positive.

Deux jours après la malade est complètement guérie.

2^e Observation personnelle (Hôpital de Chartres, Service du Dr Foulon)

Mademoiselle F..., 25 ans, est amenée à l'hôpital le 11 Mai 1950, à 23 heures, dans un état comateux. On l'a trouvée chez elle dans le coma; sur sa table de nuit, il y avait 3 tubes de 30 comprimés de gardénal dosé à 0,05 gr. On pense qu'elle s'est suicidée en absorbant 4 grammes de gardénal. Ce suicide est motivé, croit-on, par la mort brutale et accidentelle de son fiancé.

A l'examen, une fois la malade couchée, on note la profondeur du coma; cette jeune femme dort si profondément qu'elle ne peut être réveillée ni par les appels les plus énergiques ni par les piqûres et les pincements qui ne provoquent aucune réaction.

Ses membres sont en résolution musculaire complète et retombent lourdement quand on les élève au-dessus du plan du lit.

Les réflexes tendineux sont abolis ainsi que le réflexe cornéen; les pupilles sont en mydriase; le réflexe cutané plantaire est en flexion.

Au point de vue des troubles neuro-végétatifs, on remarque :

— des troubles vaso-moteurs intenses : facies vultueux, rouge, congestionné avec tendance à la cyanose.

— des troubles respiratoires : la respiration est suspicieuse, superficielle et assez rapide (quarante-huit respirations à la minute).

— par contre, la température est à 37°.

Du côté cardio-vasculaire, **tension artérielle** : 12,8, **pouls** : 72.

Traitement

La thérapeutique mise en œuvre aussitôt, est la suivante : Après le lavage d'estomac, nous mettons la malade sous la tente à oxygène, 20 minutes par heure (8 litres à la minute); nous installons un goutte à goutte de sérum glucosé isotonique (47 pour 1.000).

Nous pratiquons tout de suite une injection de caféine (0,25 gr.) puis une injection intra-veineuse de 1.064 MM (5 cm.³). Immédiatement après cette dernière injection, nous constatons que la malade, calme jusqu'alors, présente quelques secousses tétaniformes pendant 20 secondes, puis redevient calme à nouveau.

Une demi-heure après, à 23 h. 30 la respiration s'est ralentie (35 respirations/minute), est devenue plus ample; la tension artérielle est à 13,8.

Pendant 4 heures, toutes les heures, nous pratiquons une injection intra-musculaire de 3 cm.³ de 1.064 MM. Aucune secousse tétaniforme n'est constatée lors de cette injection.

Le lendemain matin, 12 Mai à 9 heures, on trouve la malade dans le même état comateux; la température s'est élevée à 38°5, le pouls est petit, rapide, la tension artérielle est à 13,8, l'auscultation du cœur et des poumons ne révèle aucun signe stéthacoustique anormal. A l'examen de l'abdomen, on constate l'existence d'un globe vésical remontant jusqu'à deux travers de doigt au-dessus de l'ombilic, un cathétérisme urétral immédiatement pratiqué évacue un litre d'urine claire ne contenant ni sucre, ni albumine; mais on caractérise le dérivé barbiturique au laboratoire.

Signe important pour la valeur de notre traitement, les signes respiratoires se sont atténués : la respiration est lente (20 respirations minute), ample, non bruyante.

On arrête l'oxygéné-thérapie, mais on continue le sérum glucosé sous-cutané et nous faisons une dernière injection intra-musculaire de 3 cm.³ de 1.064 MM.

Dans l'après-midi, à 16 heures, notre intoxiquée pousse de temps à autre, quelques gémissements, essaie de remuer ses membres; ses réflexes tendineux et cornéens sont toujours abolis. Son faciès redevient normal, ses yeux sont à demi-ouverts, leurs pupilles encore moyennement dilatées, mais réagissant bien à la lumière; la langue est rôtie, la respiration normale (18 respirations/minute).

A partir de 22 heures, la malade est agitée, elle pousse des soupirs, des gémissements, elle veut se retourner dans son lit. Sa température est à 38°, sa respiration est toujours normale.

Le lendemain matin, 13 Mai, la malade a uriné spontanément; elle ouvre les yeux, soupire, demande à boire de temps en temps; la température est à 37°5. L'après-midi, le coma est terminé.

CONCLUSION

Mademoiselle F... qui a avalé 4 gr. de gardénal est guérie en 36 heures de son coma après avoir reçu au total 22 cm.³ de 1.064 MM dont 5 cm.³ intra-veineux et une thérapeutique adjuvante : oxygène-thérapie et sérum glucosé.

Notons la sédation rapide des troubles respiratoires puisque la respiration a repris ses caractères normaux une dizaine d'heures après le début du traitement.

3^e Observation personnelle (Hôpital de Chartres — Service du Dr Foulon)

Cette observation montre l'importance capitale de la précocité du traitement de l'intoxication barbiturique.

Mademoiselle P..., 59 ans, entre le 27 Mai 1950 à 13 h. 30, dans le service. Cette malade est dans le coma le plus profond et le plus complet; elle est inerte, en résolution musculaire complète; les réflexes tendineux et cutanés sont abolis; il n'y a pas de signe de Babinski.

L'examen ne révèle aucun signe de localisation. Les pupilles sont en mydriase, le réflexe cornéen est aboli. L'examen de l'abdomen montre l'existence d'un globe vésical. Le diagnostic de ce coma s'oriente surtout devant l'intensité des troubles neuro-végétatifs.

Au premier plan, les troubles respiratoires sont intenses :

La respiration est rapide, bruyante, suspireuse. Par moment, on note des pauses respiratoires. Rythme respiratoire : 48 respirations minute.

Il existe des troubles vaso-moteurs importants : son facies est congestionné, vultueux, les lèvres sont légèrement cyanosées. La température est à 38°5, le pouls bat 100 pulsations, la tension artérielle est à 17.

Nous évoquons la possibilité d'une intoxication barbiturique, aussi nous pratiquons un sondage vésical en vue de la recherche du toxique dans les urines.

L'annamnèse n'est pas d'un grand secours, Mademoiselle P... est une vieille fille vivant seule, trouvée dans son appartement par des voisins; elle a fait un testament daté de l'avant-veille. Aux

dières de l'entourage, il semble que Mademoiselle P... est dans le coma depuis la veille au soir.

Avant le résultat de l'analyse d'urine, nous commençons le traitement : on pratique un lavage d'estomac, on injecte par la voie intra-veineuse 1/4 de mg. d'oubaïne et 5 cm.³ de 1.064 MM.

A 14 heures, c'est-à-dire 1/2 heure plus tard, la situation est inchangée : le pouls bat 96 pulsations, le nombre de respirations par minutes est de 44, le faciès est toujours vultueux, la malade a de la mousse aux lèvres. On ne note surtout aucun changement dans les troubles respiratoires. On pratique alors une nouvelle injection intra-veineuse de 5 cm.³ de 1.064 MM et de 3 cm.³ de maxiton.

Ensuite, jusqu'à 18 heures, on injecte 3 cm.³ de 1.064 MM intra-veineux toutes les heures. A 18 heures, on constate que l'évolution est toujours défavorable : son pouls s'est accéléré, la température est montée à 39°8, la respiration est de plus en plus pénible et bruyante, et toujours rapide (42 respirations/minute); les lèvres sont cyanosées, la tension artérielle baisse : 8,5.

Devant les signes d'œdème pulmonaire, on pratique une petite saignée et une injection d'ouabaïne. Nous injectons à nouveau 5 cm.³ de 1.064 MM et on installe la tente à oxygène.

A 22 heures : situation identique.

A minuit : la malade meurt.

Par la suite, nous avons pu préciser deux points importants. La malade arrivée à l'hôpital vers midi a dû absorber son toxique la veille durant l'après-midi, c'est-à-dire presque 24 heures avant le début du traitement.

D'autre part, Mademoiselle P... avait absorbé 4 tubes 1/2 de 20 comprimés de 0,10 de véronal, c'est-à-dire 8 gr. de barbiturique.

Cet échec de notre thérapeutique montre l'importance capitale de la précocité du traitement du coma barbiturique, et combien les chances de sauver le malade sont minimales lorsque 24 heures se sont écoulées entre l'absorption du toxique et la mise en route du traitement.

4^e Observation personnelle (Hôpital de Chartres — Service du Dr Foulon).

Le 4 Juillet 1950, à midi, la police amène une jeune fille de 28 ans qui est dans le coma complet. Elle était de passage dans un hôtel de la ville. On l'a trouvée dans sa chambre; à côté d'elle se

toxiques, pose toujours un problème diagnostique et thérapeutique d'urgence.

2° Ce traitement d'urgence a un triple but : celui d'évacuer le toxique, de lutter énergiquement contre la dépression ou l'arrêt respiratoire, point de première importance, enfin d'utiliser une thérapeutique adjuvante.

3° La précocité du diagnostic et, par voie de conséquence, du traitement a un intérêt capital.

4° Enfin, l'avantage de l'utilisation dans le traitement de ce coma du 1.064 MM, nouvel analeptique respiratoire de synthèse, qui réside dans sa non toxicité et la possibilité qu'il donne d'administrer sans danger des doses fortes si l'état du malade le réclame. Il semble de plus, qu'il agisse non seulement lorsque l'intoxication est récente mais encore, lorsque le médicament est plus ou moins fixé sur l'encéphale, cas où la strychnine se révèle impuissante généralement.

Ce nouvel analeptique respiratoire permet donc de frapper vite et énergiquement s'il le faut dans un cas de coma barbiturique dont on ignore exactement l'origine et la dose des toxiques ingérée, de même que dans un coma datant de plusieurs heures alors que le médicament est déjà fixé.

BIBLIOGRAPHIE

- HELAERS (E.). — *Archives Intern. de Pharmacodynamie*, 35-221, 1929. Analeptiques vasculaires et leur emploi en clinique — *Presse Médicale*, n° 47, 875, 1937.
- BERNARD CLAUDE. — Introduction à la médecine expérimentale.
- BLOCH SIGISMOND. — *Journ. de Médecine de Paris*, 91-161. *Bull. de la Soc. Méd. des Hx de Lyon*, Août 1938.
- CARRIERE, HURIEZ, VILLOQUET. — *Gazette des Hôpitaux*, n° 41, 23 Mai 1934. *Paris Médical*, Mai 1934.
- CARRIERE, HURIEZ. — *La Médecine*, 693-717, Sept. 1934. Come barbiturique — *L'Hôpital*, Déc. 1947.
- GIRAUD. — *Thèse de Paris*, n° 538, 1938.
- LEROUX-ROBERT (Jean). — *Clinique Paris*, n° 33, Janvier 1938.
- LOUBIERE (J.). — *Thèse Paris*, n° 246, 1934.
- MASSONNET. — *Thèse Paris*, 1934.
- PLESNIER (Jacques). — *Thèse Paris*, n° 74, 1940. Physiologie. Cours — *Faculté de Médecine de Paris*, 1944-1945. *Presse Médicale* — 5 Déc. 1934, 4 Juin 1949.
- RAVINAT, PECHER — AVRIL, PEPIN. — *Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris*, 18 Mars 1949.
- SCICLOUNOFF ET HENRY. — *Bull. Soc. Thérapeutique*, 9 Février 1938.
- THOMAS (Guy). — *Thèse Nancy*, n° 28, 1939-1940.
- WEISSENBAACH. — *Inter-Exter*, Fév. 1950.
- BOON (W. R.). — *J. Chem. Soc.* 1, 307-18 (1947). Respiration, stimulants — J. Fully substituted wreas derived from L W alkylene diamines.

